



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2017

---

## **Chance im Konzept des «Cancer as chronic disease»**

Pavic, M ; Theile, G ; Guckenberger, M

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-168307>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Pavic, M; Theile, G; Guckenberger, M (2017). Chance im Konzept des «Cancer as chronic disease». Leading Opinions. Hämatologie Onkologie:54-57.



## Stereotaktische Bestrahlung

# Chance im Konzept des «Cancer as chronic disease»

Der rasche Fortschritt in der systemischen Krebsbehandlung erlaubt immer mehr Krebspatienten ein längeres Überleben als noch vor wenigen Jahren. Konventionelle strahlentherapeutische Konzepte sind aufgrund ihrer teilweise nur zeitlich limitierten Wirksamkeit oder ihres Nebenwirkungsprofils vor diesem Hintergrund neu zu überdenken. Die stereotaktische Strahlentherapie (SBRT) kann aufgrund der präzisen Applikation von hohen Strahlendosen auch in der nicht kurativen Situation Vorteile bieten.

## Längeres Überleben dank neuer Systemtherapien

Die Anzahl an Patienten, die mit der Diagnose Krebs lange Zeit (über)leben, nimmt kontinuierlich zu.<sup>1</sup> Gründe hierfür sind verbesserte diagnostische Möglichkeiten sowie rasante Fortschritte in der Entwicklung von wirksamen Systemtherapien.<sup>2,3</sup>

Genannt sei beispielhaft die Entwicklung von zielgerichteten Medikamenten beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) mit Mutationen des *EGFR* oder *EML4-ALK*-Translokation. Tyrosinkinaseinhibitoren wie Gefitinib, welche sich gegen den mutierten *EGF*-Rezeptor richten, und *ALK*-Inhibitoren wie Crizotinib konnten verglichen mit konventioneller Chemotherapie das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben verlängern.<sup>4,5</sup> Trotz des sehr guten Ansprechens entwickeln leider alle Patienten eine Resistenz und einen Krankheitsprogress, aber heute stehen bereits zielgerichtete Zweitlinienmedikamente zur Verfügung.<sup>6,7</sup> Zudem hat die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren die Prognose von zahlreichen Tumorerkrankungen wie dem malignen Melanom, Lungenkarzinom und Urothelkarzinom erheblich verbessert. Patienten mit z.B. Hirnmetastasen eines NSCLC haben somit heute ein medianes Überleben von bis zu 4 Jahren.<sup>8</sup> In diesem Kontext der verbesserten Systemtherapie und der verbesserten Prognose metastasierter Patienten sind daher auch

traditionelle radioonkologische Therapiekonzepte zu überprüfen und hinterfragen.

## Neue Konzepte in der Radiotherapie

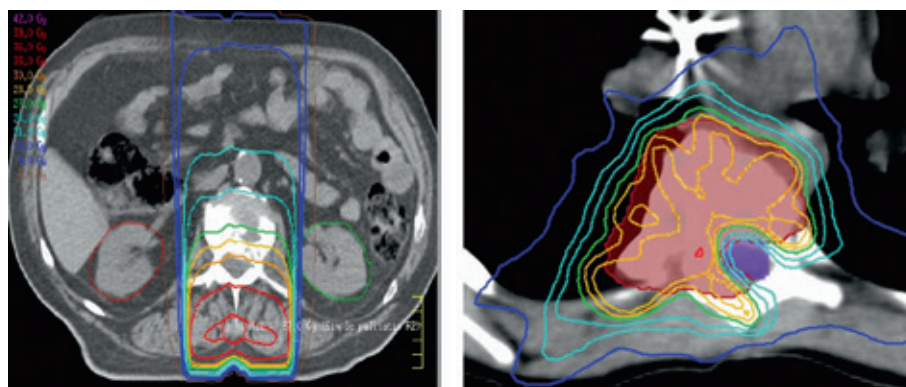
Im Verlauf einer Krebserkrankung ist das Auftreten von ossären Metastasen ein häufiges Ereignis, welches, je nach Tumorentität, bis zu zwei Dritteln der Patienten betrifft.<sup>9</sup> In 70% der Fälle ist die Wirbelsäule betroffen.<sup>10</sup> Ein Teil der Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen entwickelt Symptome, hauptsächlich Schmerzen, aber auch Frakturen oder schwere neurologische Komplikationen wie eine maligne Spinalkompression.

Die Standardtherapie bei schmerzhaften Wirbelsäulenmetastasen ist die konventionelle Bestrahlung mit verschiedenen Fraktionsschemata. Niedrige Bestrahlungsdosen von 1x 8Gy, 5x 4Gy oder 10x 3Gy erzielen bei etwa zwei Dritteln der behandelten Patienten eine Schmerzremission, die innerhalb von 4–6 Wochen erreicht wird;<sup>11</sup> ein Viertel der Patienten erlebt eine vollständige Schmerzkontrolle. In verschiedenen Metaanalysen wurde der analgetische Effekt der verschiedenen Fraktionierungsschemata verglichen, ohne dass relevante Unterschiede in der Wirksamkeit gezeigt werden konnten.<sup>12</sup> Jedoch ist eine Rebestrahlung nach einer Einzeitzbestrahlung häufiger notwendig als bei einer fraktionierten Strahlentherapie.<sup>13–15</sup>

Der schmerzkontrollierende Effekt einer konventionellen Bestrahlung hält allerdings median nur 3–4 Monate an,<sup>16</sup>

sodass Patienten mit längerem Überleben mehrheitlich innerhalb eines Jahres ein lokales Schmerzrezidiv erleiden.<sup>17</sup> Konventionelle Bestrahlungsschemata haben zudem den Nachteil, dass sie einen lokalen Tumorprogress kaum verhindern können. Dies ist insbesondere relevant bei sogenannten «Mass-type»-Metastasen (Wirbelkörpermetastasen mit Weichteilkomponente), die das Risiko eines epiduralen Wachstums mit konsekutiven neurologischen Komplikationen bergen. Die lokale 1-Jahres-Kontrolle war in einer retrospektiven Analyse von über 600 Patienten, welche mit konventioneller Radiotherapie behandelt wurden, bei «Mass-type»-Wirbelkörpermetastasen nur halb so hoch wie bei «No-mass-type»-Metastasen.<sup>18</sup>

Für Patienten mit längerer Lebenserwartung braucht es daher neue und wirksamere Therapieansätze mit dem Ziel einer dauerhaften lokalen Tumorkontrolle, Schmerzkontrolle und Prävention von neurologischen Komplikationen. Eine Bestrahlung mit höheren, tumoriziden Bestrahlungsdosen sollte diese Ziele erreichen. Dies konnte aufgrund der Nähe des Myelons als strahlensensibles Risikoorgan mit konventionellen Bestrahlungstechniken nicht realisiert werden. Erst jüngste Fortschritte mit der Entwicklung und Verfügbarkeit von fokussierten, stereotaktischen Bestrahlungstechniken (Abb. 1) haben eine solche hoch dosierte Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen unter gleichzeitiger Schonung des Myelons möglich gemacht.<sup>19–21</sup>



**Abb. 1:** Konventionelle Bestrahlung (links), stereotaktische Bestrahlung mit steilem Dosisabfall und konformaler Dosisverteilung (rechts)

Dabei können aufgrund der zielgerichteten Bestrahlungstechnik hohe Einzeldosen in wenigen Sitzungen, üblicherweise 1–10 Fraktionen, resultierend in einer hohen biologisch effektiven Gesamtdosis, appliziert werden. Die höhere biologisch effektive Dosis führt einerseits zu einer besseren Schmerzkontrolle mit kompletter Schmerzfreiheit in bis zu 77% der behandelten Patienten (verglichen mit ca. 25% bei konventioneller Bestrahlung), andererseits aber auch zu einer verbesserten Lokalkontrolle der Metastasen: Die Ergebnisse einer multizentrischen retrospektiven Analyse von 387 Patienten zeigen eine 12-Monats- und 24-Monats-Lokalkontrolle von 89,9% bzw. 83,9%.<sup>22</sup> Zudem ermöglichen diese Präzisionsbestrahlungstechniken auch eine sichere und effektive Rebestrahlung bei Patienten, die früher als «ausbestrahlt» galten.<sup>23</sup>

Voraussetzungen für die stereotaktische Strahlentherapie sind die möglichst exakte Volumendefinition des Tumors mithilfe von CT, MRI und teilweise FDG-PET-Bildern sowie die Verwendung einer intensitätsmodulierten Bestrahlung, mit deren Hilfe eine hochkonformale Dosisverteilung erreicht werden kann. Zwecks präziser Applikation dieser hohen Einzeldosen sind eine strikte Immobilisierung des Patienten und eine tägliche bildgeführte Steuerung der Radiotherapie notwendig. Solche Massnahmen bedingen den verglichen mit der konventionellen Strahlentherapie aufwendigeren Planungsprozess, der jedoch bei selektiv ausgewählten Pa-

tienten mit längerer Überlebensprognose gerechtfertigt ist. Potenzielle Nebenwirkung jeder Wirbelsäulenbestrahlung ist die Strahlentherapie-induzierte Myelopathie, wobei ein niedriges Risiko von <1% in einer Analyse von über 1000 stereotaktischen Wirbelsäulenbestrahlungen beschrieben wurde.<sup>24</sup>

Verschwiegen werden soll nicht, dass das Risiko für Wirbelkörperkompressionsfrakturen nach SBRT, welches in einzelnen Arbeiten mit 11–39% beziffert wird,<sup>25,26</sup> höher ist als bei konventioneller Wirbelsäulenbestrahlung (<5%).<sup>27</sup> Signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kompressionsfraktur stellen die Bestrahlung nur einer Fraktion dar (sogenannte Radiochirurgie) sowie lytische Knochenmetastasen.<sup>25, 28</sup> Demnach lässt sich das Risiko durch die Aufteilung der Gesamtdosis in mehrere Fraktionen minimieren und ist dann im Vergleich zur konventionellen Bestrahlung nicht mehr relevant unterschiedlich.<sup>29</sup>

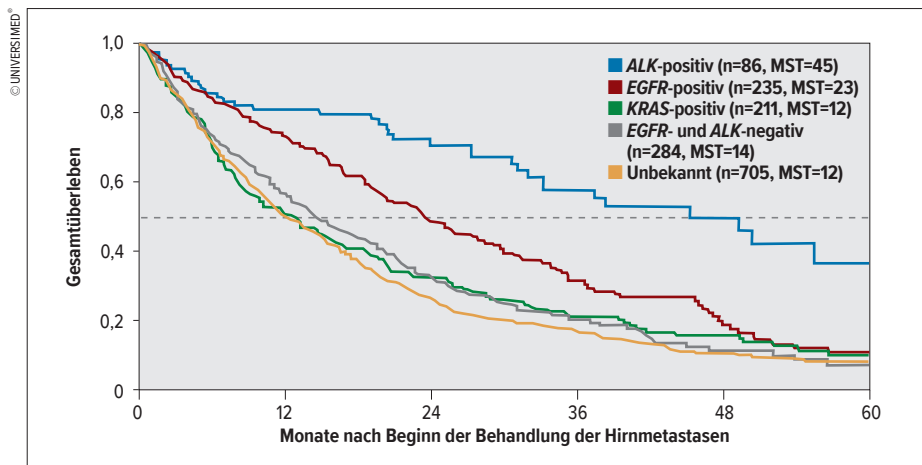
In einer randomisiert-kontrollierten prospektiven Phase-II-Studie (DOSIS), welche aktuell an mehreren internationalen Zentren rekrutiert wird, wird die Langzeitschmerzkontrolle nach SBRT vs. konventioneller Bestrahlung bei Patienten mit symptomatischen «Mass-type»-Wirbelsäulenmetastasen verglichen. Patienten mit nur kurzer Lebenserwartung sind von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen. Die stereotaktische Bestrahlung erfolgt hypofraktioniert mit 5x 8Gy. Bei epiduralem Tumorwachstum erfolgt eine

Anpassung der Fraktionierung und Einzeldosis auf 10x 4,85Gy. Die konventionelle Bestrahlung erfolgt mit 10x 3Gy bzw. 5x 4Gy, also mit identischer Anzahl an Bestrahlungsfraktionen, aber niedriger gesamter Bestrahlungsintensität. Primärer Endpunkt ist die Schmerzkontrolle nach 6 Monaten.

### Paradigmenwechsel auch bei der Behandlung von Hirnmetastasen

Im Verlaufe ihrer Erkrankung entwickeln 20–30% aller Krebspatienten Hirnmetastasen, die aufgrund ihrer vielfältigen neurologischen Symptome und Komplikationen (z.B. Kopfschmerzen, fokale neurologische Ausfälle, kognitive Funktionsstörungen, epileptische Anfälle) die Lebensqualität unserer Patienten massgeblich beeinflussen. Eine effektive lokale Kontrolle jeder Metastase ist daher von ausserordentlicher klinischer Relevanz, anders als bei klinisch meist asymptomatischen Lungen- oder Lebermetastasen. Lange Zeit wurde bei Hirnmetastasen die Ganzhirnbestrahlung (WBRT, «whole brain radiotherapy») als Standardtherapie durchgeführt, die in retrospektiven Analysen das mediane Überleben von 1–2 Monaten auf 6 Monate verlängert.

Die Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen unterscheidet sich beträchtlich. Es gibt inzwischen jedoch verschiedene Assessments und Scores, die bei der Einschätzung der Überlebenszeit helfen. Bronchialkarzinome sind die häufigsten



**Abb. 2:** Gesamtüberleben in Abhängigkeit von den genetischen Veränderungen (nach Sperduto PW et al<sup>30</sup>)

Ausgangstumoren für Hirnmetastasen und deren genetischer Hintergrund beeinflusst massgeblich das Gesamtüberleben.<sup>8,30</sup> Patienten mit einem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom und Mutation im *EGFR*- oder *ALK*-Rezeptor können mit einem mittleren Überleben von bis zu 45 Monaten rechnen (vs. 14 Monate) (Abb. 2). Diese extremen Unterschiede in der Prognose gilt es zukünftig besser in den Therapiekonzepten zu berücksichtigen.

Neurokognitive Veränderungen sind häufig bei Patienten mit Hirnmetastasen und deren Genese ist multikausal bedingt durch die Hirnmassen und das peritumorale Ödem selbst sowie die Folge der Strahlentherapie sowie Systemtherapie. Kürzlich konnte aber gezeigt werden, dass es bereits 3–4 Monate nach WBI zu einer Verschlechterung der kognitiven Funktion kommt.<sup>31</sup> Zusätzlich haben drei randomisierte Studien gezeigt, dass bei Patienten mit 1–3 Hirnmetastasen die WBRT zusätzlich zur stereotaktischen Radiochirurgie (SRS) oder Resektion der Hirnmetastasen zwar das Risiko des Auftretens eines Lokalrezidivs oder weiterer zerebraler Metastasen verringern kann, jedoch keinen Effekt auf das Gesamtüberleben hat.<sup>31–33</sup> Aktuelle Leitlinien empfehlen daher, einzelne Hirnmetastasen lediglich mittels Radiochirurgie ohne anschliessende WBI zu bestrahlen und anschliessend engma-

schig klinisch und mittels c-MRI-Bildgebung zu kontrollieren.

Es liegen auch erste Daten zur alleinigen stereotaktischen Bestrahlung von >3 Hirnmetastasen vor. In einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie konnte gezeigt werden, dass sich das Gesamtüberleben nicht signifikant unterscheidet zwischen Patienten, welche aufgrund von 2–4 oder 5–10 Hirnmetastasen stereotaktisch ohne nachfolgende WBRT bestrahlt wurden. Die Patienten wurden jedoch nach verschiedenen Kriterien stark positiv selektioniert,<sup>34</sup> weshalb die Ergebnisse nicht unkritisch auf Patienten mit schlechterer Gesamtsituation übertragen werden dürfen.

Dennoch gibt es Situationen, in denen eine WBRT weiterhin indiziert und sinnvoll ist, wie z.B. die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung bei kleinzelligem Bronchialkarzinom oder aber das gleichzeitige Auftreten von multiplen Metastasen (>10). Eine Hippocampus-Schonung kann in solchen Situationen die Lebensqualität des Patienten positiv beeinflussen. In einer einarmigen Phase-II-Studie wurde bei 42 Patienten mit WBRT und Hippocampus-Schonung mit 10x 3Gy die kognitive Funktion nach 4 Monaten anhand standardisierter Tests überprüft und mit einer historischen Kontrolle (ohne Hippocampus-Schonung) verglichen, welche den glei-

chen Test durchgeführt hatte. Eine Verschlechterung der kognitiven Funktion zeigte sich in der Gruppe mit Hippocampus-Schonung deutlich seltener mit 7% vs. 30%.<sup>35</sup>

Angesichts der intrakraniellen Wirksamkeit neuer zielgerichteter Medikamente stellt sich die Frage, ob auf eine zerebrale Bestrahlung bei neu aufgetretenen Hirnmetastasen in dieser Patientengruppe verzichtet werden kann und eine alleinige Systemtherapie ausreichend ist. Erst kürzlich sind dazu Daten einer retrospektiven Studie erschienen. Patienten mit Hirnmetastasen eines *EGFR*-mutierten NSCLC, welche nach Diagnosestellung zunächst eine Bestrahlung (SRS oder WBRT), gefolgt von Tyrosinkinaseinhibitoren (*EGFR*-TKI) erhielten, haben eine bessere Lokalkontrolle sowie ein besseres Gesamtüberleben als Patienten, die zunächst nur mit einem *EGFR*-TKI behandelt wurden und erst bei intrakraniell Progress bestrahlt wurden. Dieser Effekt war insbesondere bei der Radiochirurgie ausgeprägt.<sup>36</sup> Das Gleiche konnte auch für Patienten mit *EML4-ALK*-Translokation gezeigt werden,<sup>37</sup> sodass auch bei Verfügbarkeit von effektiven Systemtherapien eine lokale Therapie, insbesondere Radiochirurgie, früh im Therapiekonzept zur Anwendung kommen sollte.

Zuletzt bleibt zu erwähnen, dass bei Patienten mit sehr eingeschränkter Prognose die alleinige Steroid-Gabe mit «best supportive care» (BSC) eine angemessene Therapieoption darstellen kann. Im QUARTZ-Trial wurden Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom im Stadium IV und Hirnmetastasen entweder in die Gruppe mit WBRT (5x 4Gy) + Steroide vs. BSC + Steroide randomisiert: Alle Patienten hatten Hirnmetastasen, die einer radiochirurgischen Behandlung nicht zugänglich waren. Der primäre Endpunkt der Studie war die Messung der «quality-adjusted life years» (QALYs). Dabei wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden, auch das Gesamtüberleben unterschied sich nicht.<sup>38</sup>

## Fazit

Dank neuer Systemtherapien erreichen immer mehr Patienten ein längeres Überleben, weshalb konventionelle strahlentherapeutische Konzepte zur Behandlung von Metastasen aufgrund ihrer teilweise begrenzten zeitlichen Wirksamkeit oder ihres Nebenwirkungsprofils überdacht werden sollten.

Die stereotaktische Bestrahlung von Wirbelsäulenmetastasen bietet eine lang dauernde Symptom-, aber auch lokale Tumorkontrolle. Eine aktuell rekrutierende randomisierte Phase-II-Studie (DOSIS) wird zusätzliche Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie liefern.

Bei Vorliegen von 1–3 Hirnmetastasen ist die stereotaktische Bestrahlung unter Verzicht auf eine Ganzhirnbestrahlung bei Patienten, welche für anschliessende Verlaufskontrollen mit MRI qualifizieren, die Therapie der Wahl. Im Falle einer Indikation für eine Ganzhirnbestrahlung kann im Hinblick auf die Schonung der kognitiven Funktion eine Hippocampus-Schonung erwogen werden, Daten aus randomisierten Studien stehen aber noch aus.

Auch bei Patienten mit Hirnmetastasen und Verfügbarkeit von effektiven systemischen Therapieoptionen sollte eine lokale Therapie, insbesondere in Form der Radiochirurgie, frühzeitig in ein multimodales Konzept integriert werden. ■

Autoren:

Dr. med. **Matea Pavic**

Dr. med. **Gudrun Theile**

Prof. Dr. med. **Matthias Guckenberger**

Klinik für Radio-Onkologie

Universitätsspital Zürich

E-Mail: matea.pavic@usz.ch

■15

## Literatur:

1 De Moor JS et al: Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(4): 561-70 **2** Borghaei H et al: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1627-39 **3** Brahmer J et al: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell

non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 123-35 **4** Maemondo M et al: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2380-8 **5** Shaw AT et al: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2385-94 **6** Shaw AT et al: Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(2): 234-42 **7** Jänne PA et al: AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(18): 1689-99 **8** Sperduto PW et al: Estimating survival in patients with lung cancer and brain metastases: an update of the graded prognostic assessment for lung cancer using molecular markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol* 2016; doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3834 (Epub ahead of print) **9** Wong DA et al: Spinal metastases: the obvious, the occult, and the impostors. *Spine* 1990; 15(1): 1-4 **10** Ecker RD et al: Diagnosis and treatment of vertebral column metastases. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(9): 1177-86 **11** Steenland E et al: The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999; 52(2): 101-9 **12** Lutz S et al: Palliative radiation therapy for bone metastases: update of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7(1): 4-12 **13** Chow E et al: Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25(11): 1423-36 **14** Wu JS et al: Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(3): 594-605 **15** Chow E et al: Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24(2): 112-24 **16** Dennis K et al: Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases: a systematic review of randomized controlled trials. *Radiother Oncol* 2013; 106(1): 5-14 **17** Gralow JR et al: NCCN task force report: bone health in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11(3): 1-50 **18** Mizumoto M et al: Radiotherapy for patients with metastases to the spinal column: a review of 603 patients at Shizuoka Cancer Center Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(1): 208-13 **19** Guckenberger M et al: Precision required for dose-escalated treatment of spinal metastases and implications for image-guided radiation therapy (IGRT). *Radiother Oncol* 2007; 84(1): 56-63 **20** Sahgal A et al: Stereotactic body radiosurgery for spinal metastases: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(3): 652-65 **21** Sahgal A et al: The Canadian Association of Radiation Oncology Scope of Practice Guidelines for Lung, Liver and Spine Stereotactic Body Radiotherapy. *Clin Oncol* 2012; 24(9): 629-39 **22** Guckenberger M et al: Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis. *Radiat Oncol* 2014; 9: 226 **23** Hashmi A et al: Re-irradiation stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: a multi-institutional outcome analysis. *J Neurosurg Spine* 2016; 25(5): 646-53 **24** Gibbs IC et al: Delayed radiation-induced myelopathy after spinal radiosurgery. *Neurosurgery* 2009; 64(2): A67-72 **25** Cunha MV et al: Vertebral compression fracture (VCF) after spine stereo-

tactic body radiation therapy (SBRT): analysis of predictive factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(3): e343-9 **26** Rose PS et al: Risk of fracture after single fraction image-guided intensity-modulated radiation therapy to spinal metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27(30): 5075-9 **27** Chow E et al: Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25(11): 1423-36 **28** Sahgal A et al: Vertebral compression fracture after stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. *Lancet Oncol* 2013; 14(8): e310-20 **29** Jawad MS et al: Vertebral compression fractures after stereotactic body radiation therapy: a large, multi-institutional, multinational evaluation. *J Neurosurg Spine* 2016; 24(6): 928-36 **30** Sperduto PW et al: The effect of gene alterations and tyrosine kinase inhibition on survival and cause of death in patients with adenocarcinoma of the lung and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(2): 406-13 **31** Brown PD et al: Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316(4): 401-9 **32** Kocher M et al: Adjuvant whole-brain radiotherapy vs observation after radiosurgery or surgical resection of 1 to 3 cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011; 29(2): 134-41 **33** Chang EL et al: Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(11): 1037-44 **34** Yamamoto M et al: Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 387-95 **35** Gondi V et al: Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(34): 3810-16 **36** Magnuson WJ et al: Management of brain metastases in tyrosine kinase inhibitor-naïve epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer: a retrospective multi-institutional analysis. *J Clin Oncol* 2017; doi: 10.1200/JCO.2016.69.7144 (Epub ahead of print) **37** Johung KL et al: Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis. *J Clin Oncol* 2016; 34(2): 123-9 **38** Mulvenna PM et al: Whole brain radiotherapy for brain metastases from non-small lung cancer: quality of life (QoL) and overall survival (OS) results from the UK Medical Research Council QUARTZ randomised clinical trial (ISRCTN 3826061). *J Clin Oncol* 2015; 33: 8005